



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**2024**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**IMPACTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL  
SARS-COV-2 LA COPIL**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. DOINA ANCA PLEȘCA**

**Student-doctorand:**

**GOICEA (SPĂTARIU) LUMINIȚA ELENA**

**2024**

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910  
Cont: RO57TREZ70220F330500XXX, Banca: TREZORERIE sect. 2  
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722  
[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)

## CUPRINS

<b>Introducere .....</b>	<b>1</b>
<b>I Partea generală .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Stadiul actual al cunoașterii .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Infecția SARS-CoV-2 .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1. Epidemiologia infecției SARS-CoV-2 .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1.1. Contextul epidemiologic la nivel global .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1.2 Contextul epidemiologic la nivel local .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.2. Particularități epidemiologice ale infecției SARS-CoV-2 în populația pediatrică .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Virologia SARS-COV-2 .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.1. Arhitectura moleculară a virusului SARS-CoV-2 .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.2. Calea de transmitere. Variante de virus .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3. Variația patternurilor clinico-biologice .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.1. Spectrul clinic de manifestări, de la forme asimptomatice la forme severe .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.2. Particularități clinice ale infecției în populația pediatrică....</b>	<b>11</b>
<b>1.3.3. Factori de risc asociați cu forme severe ale bolii la copii.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Investigații de laborator și imagistice relevante în diagnosticul și monitorizarea infecției acute .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5. Criterii de diagnostic- clasificarea formelor de boală .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6. Abordările curente în tratamentul COVID 19 la copii .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Sindromul inflamator multisistemic la copii (PIMS–C/ MIS-C) asociat cu SARS-CoV-2 .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.Epidemiologia: incidența în populația pediatrică, caracteristici statistice .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Mecanismele patogenice implicate în PIMS-C/MIS-C și diferențele față de alte sindroame inflamatorii .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2.1. Mecanismele implicate în apariția leziunilor cardiace .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3. Prezentarea clinică: simptome, severitate și variabilitatea manifestărilor .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4. Investigații paraclinice .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5. Criterii de diagnostic, stabilirea diagnosticului pozitiv .....</b>	<b>27</b>
<b>2.5.1. Definiții de caz .....</b>	<b>27</b>
<b>2.5.2. Spectrul PIMS – încadrare în fenotipurile afecțiunii .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6. Principii de tratament PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>28</b>
<b>2.7. Impactul pe termen scurt și lung al infecției SARS-CoV-2 la copil .....</b>	<b>30</b>
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>32</b>

<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1. Ipoteze de lucru .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Obiective generale .....</b>	<b>33</b>
<b>4 Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Planul studiului .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1.1 Criteriile de includere și excludere în studiu .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1.1.1 Criterii de includere a pacienților cu infecție acută cu Virus SARS-CoV-2 .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1.1.2. Criterii de includere pentru pacienții cu diagnostic de PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1.1.3. Criteriile de excludere pentru lotul de pacienți SARS-CoV-2 .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1.1.4. Criteriile de excludere pentru lotul de pacienti PIMS-C/ MIS-C .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1.2. Evaluarea pacientilor .....</b>	<b>36</b>
<b>4.2. Aprobarea Comisiei de Etică .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3. Consimțământul informat .....</b>	<b>38</b>
<b>4.4. Analiza statistică .....</b>	<b>38</b>
<b>4.5. Limitările studiului .....</b>	<b>38</b>
<b>5. Trendul de evoluție a infecției cu virus SARS-CoV-2 și impactul asupra populației pediatrice în perioada 01.03.2020-31.12.2021 .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1. Lotul de studiu Covid 19 - Infecție acuta SARS-CoV-2 .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1.1. Date demografice și epidemiologice: vârsta, sexul pacienților și mediul de proveniență .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1.2. Date anamnestic-clinice. Spectrul clinic de manifestări - caracteristicile lotului SARS-Cov-2 în funcție de modalitățile de prezentare .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1.3.Încadrarea în forme de boală Covid 19: Spectrul clinic de manifestări, de la forme asimptomatice la forme severe .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1.4. Caracteristicile paraclinice ale lotului de pacienti SARS- CoV-2 .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1.4.1. Hemoleucograma cu formulă leucocitară .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1.4.2. Evaluarea sindromului biologic inflamator nespecific la pacienții din lotul SARS-CoV-2 .....</b>	<b>53</b>
<b>5.1.4.3. Evaluarea datelor biochimice în vederea stabilirii gradului de afectare multiorganică la pacienții înrolați în lotul SARS- CoV-2 .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1.4.4. Importanța evaluării parametrilor paraclinici în formele severe de boala în lotul de pacienți SARS-CoV-2 .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1.4.5. Rezultatele investigațiilor imagistice în lotul de</b>	<b>58</b>

<b>pacienți SARS-CoV-2 .....</b>	<b>60</b>
<b>6 Analiza rezultatelor lotului PIMS-C/MIS –C .....</b>	<b>60</b>
<b>6.1.Date demografice și epidemiologice .....</b>	<b>60</b>
<b>6.2. Durata de spitalizare .....</b>	<b>61</b>
<b>6.3. Date anamnestico – clinice .....</b>	<b>62</b>
<b>6.4. Modalități de prezentare .....</b>	<b>63</b>
<b>6.5. Fenotipurile PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>68</b>
<b>6.6. Analiza statistică a datelor anamnestico-clinice .....</b>	<b>68</b>
<b>6.7. Investigații paraclinice .....</b>	<b>71</b>
<b>6.8. Tratamentul utilizat din grupul de pacienți PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>96</b>
<b>7. Parametrii hematologici de predicție pentru formele severe de COVID 19 si PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>98</b>
<b>8. Concluzii .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXA 1 – Evaluarea clinico-anamnestică în PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXA 2 - Propunerea investigațională etapizată în PIMS-C/MIS-C ...</b>	<b>106</b>
<b>ANEXA 3 – Criterii de diagnostic PIMS-C/MIS-C .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXA 4 – Fișă colectare date .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXA 5 – Schema studiului .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXA 6 – Consimțământ informat .....</b>	<b>113</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>124</b>

## Introducere

Infecția cu SARS-CoV-2 a pus omenirea la grea încercare începând din decembrie 2019, devenind rapid o problemă de sănătate publică mondială. În lumina impactului considerabil pe care infecția cu SARS-Cov 2 l-a avut asupra populației, interesul manifestat de comunitatea medicală și științifică pentru înțelegerea și decodificarea „secretelor” acestui agent patogen devastator este pe deplin justificat.

Din analiza datelor epidemiologice internaționale și naționale, încă din primele luni ale Pandemiei se remarcă o diferență semnificativă între populația pediatrică versus populația adultă, în ceea ce privește rata de infectare, modalitățile de transmitere și manifestările clinice. Incidența scăzută a bolii în rândul populației pediatrice precum și patternurile diferite de boală întâlnite la această categorie de vârstă sunt subiecte de înalt interes pentru cercetările actuale și viitoare. Sunt încă multe întrebări fără răspuns fiind însă cert că acest fapt este, cel mai probabil, consecința unui cumul de factori.

Impactul infecției SARS-Cov 2 în rândul copiilor este de urmărit pe termen lung, tot mai frecvent atrăgându-se atenția asupra apariției unei afecțiuni caracterizate printr-un Sindrom inflamator multisistemic cu evoluție severă, corelat cu expunerea la SARS Cov 2- Sindrom inflamator multisistemic post Covid 19 (PIMS/MIS-C). Din datele obținute până în prezent, PIMS pare a fi nu atât rezultatul bolii acute cât mai degrabă un răspuns hiperimun inadecvat la o infecție/ expunere la SARS Cov2 anterioară, așadar o complicație postinfecțioasă, considerându-se necesară includerea acestei entități în diagnosticul diferențial al copilului febril.

În acest context, lucrarea de față își propune ca principal scop evaluarea impactului infecției cu virusul SARS Cov 2 asupra populației pediatrice, atât în ceea ce privește boala acută (Covid 19) cât și consecințele la distanță ale infecției, acordând atenție deosebită apariției Sindromului inflamator multisistemic post Covid 19 (PIMS/MIS-C). De asemenea, studiul are ca scop stabilirea unor corelații între potențiali factori de risc și apariția de forme severe ale bolii, precum și evaluarea unor posibile corelații temporale în primele valuri ale Pandemiei Covid 19. Ținând cont de aceste aspecte, actuală cercetare doctorală are ca obiectiv principal și identificarea de noi parametri de evaluare paraclinică a evoluției și corelarea acestora cu gradul de afectare multiorganică: raportul neutrofile – limfocite (NLR), raportul plachete - limfocite (PLR). În același scop studiul își propune și stabilirea utilității unor parametri cu istoric limitat în practica pediatrică, dar cu importanța demonstrată la adulți, pentru evaluarea afectării

cardiovasculare în contextul infecției SARS-CoV-2 (NT-proBNP, Troponina) urmărind posibilitatea stabilirii unor valori de referință fiabile pentru populația pediatrică.

Lucrarea este structurată în două părți: partea generală, teoretică și partea specială, ce cuprinde contribuțiile personale.

**Partea generală** include 2 capitole:

- **Capitolul 1** cuprinde noțiuni despre infecția cu virus SARSCov 2 parcurgând date despre epidemiologia infecției, impactul epidemiologic global dar și la nivelul României subliniind particularitățile epidemiologice ale infecției în populația pediatrică. De asemenea, în acest capitol, am menționat noțiuni legate de arhitectura moleculară a virusului SARSCov 2 precum și date legate de spectrul clinic al manifestărilor infecției acute insitând asupra particularităților clinice ale bolii la copil. Am efectuat de asemenea o sinteză a principalilor factori de risc pentru formele severe de boală la copil , subliniind și criteriile de diagnostic și abordarea terapeutică, așa cum sunt menționate în literatura de specialitate recentă.
- **Capitolul 2** cuprinde noțiuni legate de principala complicație postinfecțioasă corelat cu virusul SARSCoV 2 și anume Sindrom inflamator multisistemic post Covid 19 (PIMS/MIS-C). Am realizat o sinteză a principalelor noțiuni epidemiologice legate de aceasta entitate nou descrisă în literatura de specialitate, precum și menționarea mecanismelor fiziopatogenice implicate. Ținând cont de importanța implicării aparatului cardiovascular în evoluția PIMS-C/MIS-C, în acest capitol am efectuat o analiză succintă a mecanismelor implicate în apariția leziunilor cardiace. Totodată acest capitol oferă o oglindă a datelor legate de tabloul clinic al bolii, menționând spectrul PIMS-C/MIS-C, evaluarea paraclinică recomandată în ghidurile actuale pentru aceasta patologie dar și criteriile de diagnostic formulate pâna în prezent la nivel internațional. Capitolul se incheie cu sintetizarea principiilor de tratament pentru PIMS-C/MIS-C.
- **Partea finală a capitolului 2** oferă o imagine de ansamblu asupra impactului pe care infecția cu virusul SARSCov 2 l a avut asupra populației pediatrice , atât pe termen scurt cât și legat de complicațiile la distanță (PIMS-C/MIS-C).

**Partea specială** cuprinde studiul observațional, descriptiv, de tip longitudinal care a inclus 372 pacienți cu vârsta 0-18 ani înrolați din cadrul Spitalului Clinic de Copii Dr V Gomoiu în perioada 01.03.2020-31.12.2021 cu diagnostic Infecție acută cu virus SARS Cov 2, respectiv

Sindrom inflamator multisistemic post Covid 19 (PIMS). În aceasta parte a tezei informația a fost structurată în 6 capitole.

- **Capitolul 3** – Ipoteza de lucru si obiectivele generale
- **Capitolul 4** – Metodologia generală a cercetării
- **Capitolul 5** – Trendul de evoluție a infecției cu virus SARS-CoV-2 și impactul asupra populației pediatrice în perioada 01.03.2020-31.12.2021
- **Capitolul 6** – Analiza rezultatelor lotului PIMS-C/MIS-C
- **Capitolul 7** – Parametrii hematologici de predicție pentru formele severe de COVID 19 si PIMS-C/MIS-C
- **Capitolul 8** – Concluzii

## 1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Deși în aparență omenirea a reușit să depășească Pandemia Covid 19 debutată în anul 2019, încă există numeroase întrebări care nu și-au găsit răspuns legate de infecția cu SARS CoV-2 și în special despre impactul acesteia asupra populației pediatrice.

Deși adulții au fost încă de la început extrem de afectați de infecția cu SARSCoV-2, populația pediatrică părea inițial protejată, începutul pandemiei caracterizându-se mai ales printr-o incidență scăzută a infecției în rândul copiilor și prin apariția de forme ușoare sau moderate de boală la aceștia. Adevăratele riscuri la care infecția cu SARS CoV 2 expune populația pediatrică au început să devină cunoscute abia din aprilie 2020. La mai bine de o lună de la declararea Pandemiei, Serviciul National de Sanatate din UK trage un semnal de alarmă menționând o posibilă corelație între apariția unui număr semnificativ de cazuri de copii cu manifestări similare bolii Kawasaki și posibilele complicații ale infecției cu SARS CoV 2.

În acest context, scopul principal al prezentei lucrări este de a evalua impactul infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra populației pediatrice, atât în ceea ce privește boala acută (COVID-19), cât și consecințele pe termen lung ale infecției. Lucrarea acordă o atenție deosebită apariției Sindromului Inflamator Multisistemic post-COVID-19 (PIMS/MIS-C). Am analizat atât consecințele imediate ale infecției acute, cât și complicațiile pe termen lung, în contextul în care tot mai multe studii subliniază efectele de durată ale acestei infecții. Acestea includ apariția Sindromului Inflamator Multisistemic la distanță de episodul acut și afectarea cardiacă atât în timpul episodului acut, cât și în cadrul PIMS/MIS-C. De asemenea, studiul își propune să stabilească corelații între potențialii factori de risc și apariția formelor severe ale bolii, precum și să identifice posibilele corelații temporale în primele valuri ale pandemiei COVID-19.

**Principalele obiective** ale proiectului sunt:

- Stabilirea incidenței infecției acute cu virus SARSCov 2 în rândul copiilor și raportarea la fazele temporale ale pandemiei.
- Definirea unor posibile pattern-uri clinice ale infecției acute cu virusul SARS Cov 2, încadrarea în forme de severitate.
- Stabilirea unor factori de risc pentru formele severe de boală.
- Stabilirea incidenței PIMS/MIS-C și încadrarea în forme clinice de boală.



- Stabilirea gradului de severitate, a factorilor de risc pentru forme severe, cât și corelarea datelor paraclinice (hematologice, biochimice, imunologice) cu gradul de afectare multiorganică atât în infecția acută cât și la cazurile de PIMS- C.
- Identificarea de noi parametrii (ușor de obținut) de evaluare paraclinică a evoluției și corelarea acestora cu gradul de afectare multiorganică: NLR, PLR
- Evaluarea utilității unor parametrii cu istoric limitat în practica pediatrică, dar cu importanță demonstrată la adulți, pentru evaluarea afectării cardiovasculare în contextul infecției SARS-CoV-2: NT pro BNP, Troponina. Evaluarea posibilității stabilirii unor valori de referință fiabile pentru populația pediatrică utilizand valorile de ”cut – off” pentru adulți dar și furnizate de studii populaționale extinse din literatura de specialitate.
- Compararea caracteristicilor epidemiologice, clinice, paraclinice și de tratament ale fenotipurilor PIMS-C/MIS-C, cu accent pe afectarea clinică sau subclinică a sistemului cardiovascular, in vederea stabilirii unor elemente comune cu impact asupra atitudinii terapeutice

Ca obiectiv secundar această lucrare își propune să atragă atenția asupra consecințelor grave atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, al infecției SARS-CoV-2 considerată inițial cu evoluție ușoară la copil, accentuând din nou rolul prevenției în ceea ce privește limitarea răspândirii acestui virus.

## **2. Metodologia cercetării. Materiale și metodă**

Am efectuat un studiu observațional, descriptiv, de tip longitudinal care a inclus 372 pacienți cu vârsta 0-18 ani înrolați din cadrul Spitalului Clinic de Copii Dr V Gomoiu în perioada 01.03.2020-31.12.2021 cu diagnostic Infecție acută cu virus SARS Cov 2, respectiv Sindrom inflamator multisistemic post Covid 19 (PIMS-C).

Planul studiului:

Au fost înrolați 372 pacienți care au fost împărțiți în 2 loturi:

- un lot de pacienți diagnosticați cu infecție acută cu SARS- Cov 2, n=311
- un lot de pacienți diagnosticați cu PIMS-C/ MIS –C, n= 61 \*

\* În grupul pacienților diagnosticați cu PIMS-C/ MIS-C pacienții au fost încadrați în funcție de fenotipul prezentării: forme non Kawasaki (sindrom inflamator nediferențiat, forma Șoc like.), forma Kawasaki like.

**Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:**

**Criterii de includere pentru pacienții cu infecție acută cu Virus SARSCov 2:**

- Vârsta pacienților: 0-18 ani
- Internare în Spitalul Clinic de Copii Dr. V. Gomoiu într-una dintre etapele temporale analizate
- Testare RT-PCR pozitivă din exudatul nazofaringian.

\*Evaluarea și încadrarea cazurilor în pattern-uri clinice a fost realizată utilizând definiția de caz suspect/confirmat, stabilită de către Institutul Național de Sănătate Publică (INSP) și transmise prin Centrul Național de Supraveghere și Control a Bolilor Transmisibile (CNSCBT), precum și recomandările ghidurilor și protocoalelor internaționale.

**Criterii de includere pentru pacienții cu diagnostic de PIMS-C/MIS-C:**

- Vârsta pacienților: 0-18 ani
- Internare în Spitalul Clinic De Copii Dr V. Gomoiu București în perioada 31.03-31.12.2020
- Prezența febrei de minim 72 ore la momentul prezentării
- Dovada afectării singulare sau multiple de organ decelată de motivele internării și elemente obținute din examinarea clinicoparaclinică:

**Gastrointestinal:** dureri abdominale, diaree, vărsături, abdomen acut, icter, modificarea funcției hepatice

**Cardiovascular:** hipotensiune, șoc, oliguria, disfuncție miocardică (marker cardiac, evaluare ecocardiografică), exudat pericardic, afectare coronariană

**Cutaneomucos:** conjunctivită, edem/ eritem palpebral, rash, enantem/ mucozită

**Neurologic:** cefalee, stare confuzională, mialgii, meningism

**Renal:** oliguria, edeme, retenție azotată

**Respirator:** tuse, odinofagie, insuficiența respiratorie, hipoxemie, pleurezie

**Hematologic:** limfadenopatii, modificări hemoleucogramă, coagulopatie

- Dovada sindromului inflamator: dozare markeri inflamatori (CRP, VSH, Procalcitonina, Fibrinogen, Feritina)
- Excluderea altor diagnostic posibil: fără alta dovada microbiologică
- Asocierea cu infecție/ expunere SARSCoV-2 (serologie IgG SARSCoV 2)

\*Criteriile de includere în lotul studiat au avut la baza ghidurile internaționale pentru diagnosticul PIMS-C elaborate de către OMS/CDC dar și aplicarea Protocolului de Management al Sindromului inflamator multisistemic pediatric post – Covid ed.1 elaborat și aprobat în cadrul Spitalului Clinic De Copii Dr Victor Gomoiu.

**Criteriile de excludere pentru lotul de pacienți SARS CoV- 2 au fost următoarele:**

- Rezultat negativ al testării RT PCR SARSCoV-2 chiar dacă testul rapid de tip antigen a fost pozitiv
- Pacienți cu RT PCR SARSCoV-2 pozitiv / Ag rapid SARSCoV-2 pozitiv însă aflați în primele 90 zile de la diagnosticarea unei infecții acute Covid 19

**Criteriile de excludere pentru lotul de pacienți PIMS-C/ MIS-C au fost următoarele:**

- Stabilirea unui diagnostic alternativ pentru sindromul inflamator multisistemic, fără legătură epidemiologică sau paraclinică cu infecția cu SARS-CoV-2
- Neîntreținerea criteriilor de diagnostic conform Protocolului intern de diagnostic și tratament al Spitalului Clinic de Copii dr. Victor Gomoiu
- Pacienți cu afecțiuni cardiace de fond (malformații congenitale de cord, HTA)
- Pacienți cunoscuți cu Imunodeficiențe congenitale sau dobândite
- Copii cunoscuți cu afecțiuni genetice ce asociază modificări cardiovasculare (Klinefelter, Marfan)

- Pacienți aflați în tratament de fond imunosupresor sau medicații substitutive (Gammanorm)
- Pacienți cunoscuți cu afecțiuni autoimune sau afecțiuni hematologice

Pentru realizarea obiectivelor propuse, pacienții au fost evaluați după cum urmează:

Evaluarea inițială a fost comună pentru ambele loturi și a presupus:

- **Verificarea** criteriilor de includere și de excludere
- **Caracteristici generale:** vârstă, sex, rasă, domiciliu, date de contact, context epidemiologic (noțiunea de contact)
- **Istoricul medical și chirurgical** afecțiuni preexistente, în lotul pacienților cu diagnostic de PIMS se va evalua intervalul de timp de la infecția acută
- **Examinare clinică:** evaluare pediatrică, consulturi interdisciplinare în funcție de particularitățile simptomatologiei
- **Evaluare paraclinică: recoltare la momentul înrolării hemoleucograma cu formula leucocitară, CRP, Radiografie cardiopulmonară (pentru cei cu manifestări respiratorii)**

Pentru lotul de pacienți diagnosticați cu PIMS-C/MIS-C evaluarea s-a realizat la momentul înrolării în studiu și ulterior la 48-72 ore de la internare, respectiv la momentul externării **în concordanță cu protocolul intern aplicat în clinică.**

Studiul a fost prezentat și aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Copii Dr. V Gomoiu, fiind îndeplinite criteriile necesare pentru derularea cercetării conform normelor în vigoare. elaborat în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Toți subiecții incluși în studiu au avut un **Consimțământ Informat** semnat de către părinte sau tutore.

Analiză statistică s-a efectuat în programul IBM SPSS Statistics 20. Pentru analiză descriptivă s-au calculat procentele, frecvențele, mediile, eroarea standard a mediilor, deviația standard, medianele și IQR. Pentru detectarea asocierilor pozitive între variabilele categorice s-a utilizat testul Chi-Square, Likelihood ratio, Fisher's Exact Test și indicele Phi. Pentru variabilele continue s-au testat normalitatea distribuției datelor. Pentru detectarea corelațiilor semnificative între variabilele numerice s-a utilizat testul Spearman. Pentru analiza intervariabilă s-au utilizate testele: parametrice ANOVA și non-parametrice: Kruskal-Wallis și Mann-Whitney. Pentru măsurarea parametrilor biochimici s-a utilizat testul Friedman ANOVA, corecția semnificației statistice s-a făcut prin testul post-hoc Bonferroni și testul Wilcoxon.

### 3. Sinteza rezultatelor studiului

În urma cercetării desfășurate pe perioada celor 2 ani și după raportarea rezultatelor obținute la datele relevate de studiile similare din literatura internațională, voi rezuma rezultatele importante ale tezei.

Studiul a analizat evoluția SARSCov 2 în primele 5 valuri pandemice putându-se contura patternuri clinice ce au fost ulterior corelate cu variantele circulante ale virusului SARSCov-2 subliniind- se anumite particularități în concordanta cu literatura de specialitate.

Rezultatele obținute au evidențiat evoluția infecției cu virus SARSCov 2 în populația pediatrică în primii 2 ani ai Pandemiei subliniind creștere semnificativa a cazurilor pediatrice în perioada de circulație a variantei Delta (oct 2020) cu creșterea de asemenea a incidenței PIMS-C/MIS-C ulterior apariției acestei variante.

Similar perspectivei panoramice oferită de metaanaliza realizată de Kemiri și colab. și în studiul de față am evidențiat evoluția datelor epidemiologice ale infecției cu virus SARSCov-2 înainte și după apariția variantelor Delta B.1.617.2 și Omicron B.1.1.529. Astfel se observă o creștere semnificativă a cazurilor pediatrice în perioada de circulație a variantei Delta (oct 2020) cu creșterea de asemenea a incidenței PIMS-C/MIS-C ulterior apariției acestei variante.

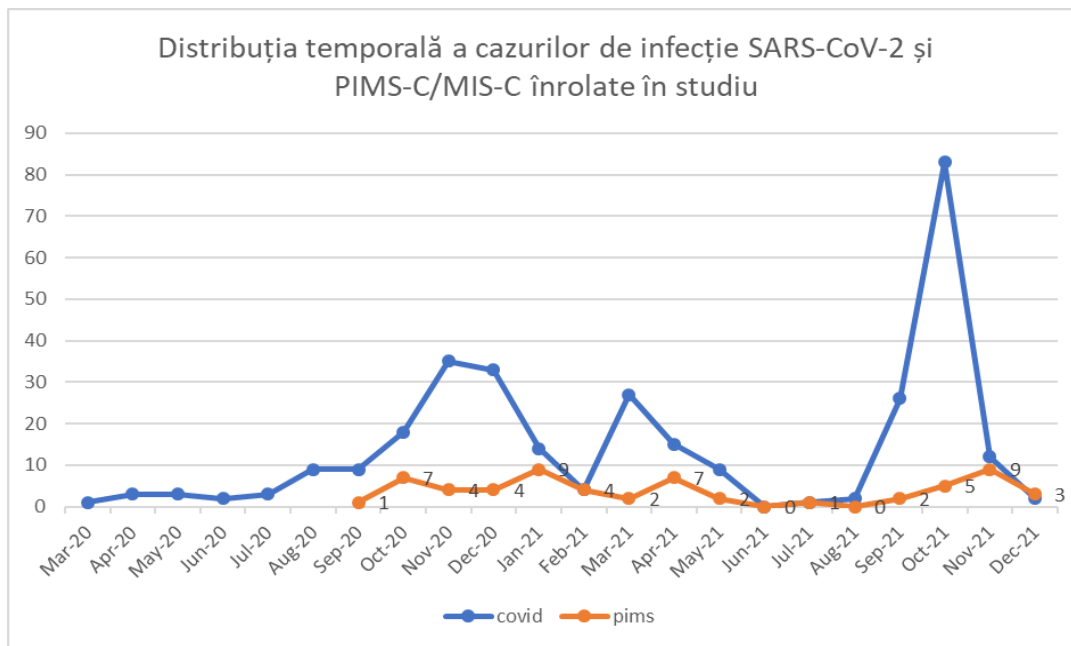


Fig 3.1. Distribuția temporală a cazurilor de infecție SARSCoV-2 în primii 2 ani de Pandemie

Covid 19

Referitor la trendul evoluției infecției cu virus SARSCov 2, rezultatele studiului menționează primul caz diagnosticat cu PIMS-C /MIS –C în clinică în luna septembrie 2020 la aproximativ o lună de la creșterea numărului de cazuri diagnosticate cu infecție SARSCov 2.

### 3.1. Date epidemiologice în cele doua loturi analizate

În ceea ce privește datele epidemiologice, rezultatele studiului menționează repartitie pe sexe a pacienților concordantă cu datele CDC, dar și cu ale altor studii cu predominanța sexului masculin în ambele loturi analizate (57,6 % în lotul SARSCOV- 2, respectiv 60,7% în lotul PIMS-C/MIS-C)[1, 2]. Aceste rezultate subliniază încă o dată potențiala susceptibilitatea crescută a sexului masculin pentru infecția acută cu virus SARS-CoV-2. În lotul SARS-CoV-2 s-a observat diferența semnificativă statistic între sexul biologic și vârsta pacienților iar în lotul PIMS-C /MIS-C vârsta mică se consideră însă a fi potențial factor de protecție pentru formele severe de boala.

Tabel 3.1. Caracteristici statistice ale lotului de pacienți SARS-CoV-2 în funcție de vârsta

		Statistică	Eroare standard
Vârsta (luni)	Medie	47.95	3.505
	Mediană	12	
	Deviația standard	61.808	
	Minimum	0	
	Maximum	216	
	IQR	65	
	Skewness	1.365	0.138
	Kurtosis	0.465	0.276

Raportând această informație la gradul de severitate a formelor decelate la pacienții incluși în studiu se poate concluziona că vârsta mai mică ar putea reprezenta un factor de prognostic favorabil pentru pacienții cu PIMS-C/MIS-C așa cum menționează și unele cercetări [3].

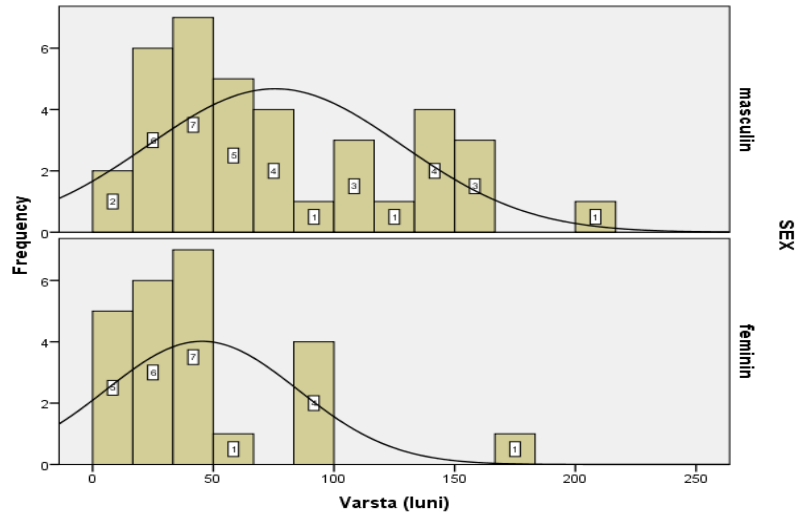


Fig 3.2. Reprezentarea grafică a corelării vârstei și sexului în cadrul lotului PIMS-C/MIS-C

### 3.2. Spectrul de manifestări clinice în cele două loturi analizate. Corelații cu factori de severitate

Analizând simptomele relatate de către pacienții incluși în studiu am avut în vedere stabilirea particularităților clinice în vederea încadrării în diverse grade de severitate și forme de boală.

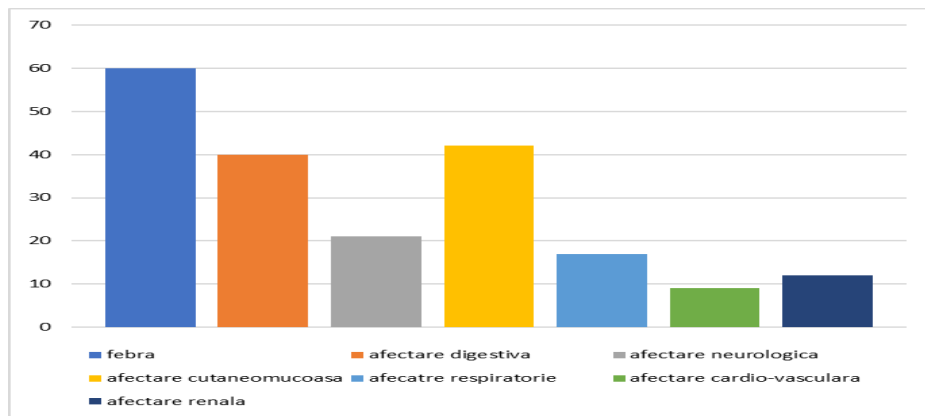


Fig 3.3. Distribuția simptomatologiei în lotul COVID 19

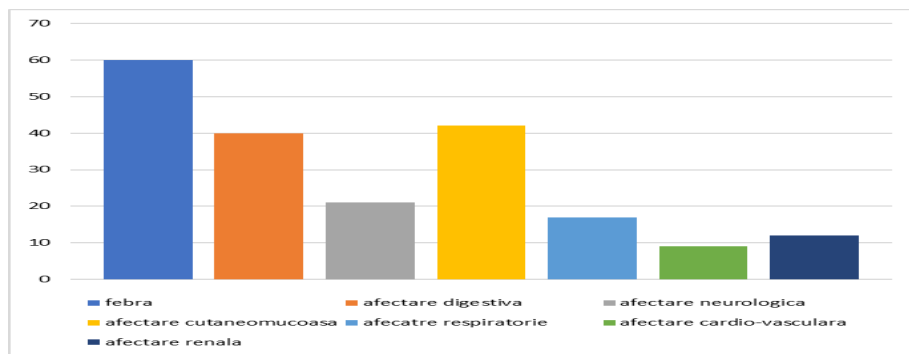


Fig 3.4. Distribuția simptomatologiei în lotul PIMS-C/MIS-C

O particularitate a evoluției clinice a cazurilor de infecție cu SARS-CoV-2 la copil este reprezentată de prezența manifestărilor digestive (dureri abdominale, vărsături, scaune diareice). Prezența manifestărilor digestive și mai ales apariția scaunelor diareice reprezintă o temă importantă pentru cercetările viitoare cu atât mai mult cu cât s-a demonstrat persistența virusului SARS-CoV-2 în materiile fecale pentru o perioadă îndelungată de timp ridicându-se semne de întrebare asupra modalității de transmitere fecal-oral [4, 5].

**Afectare cardiovasculară secundară infecție cu SARS-Cov-2 este unul dintre cele mai studiate aspect ale infecției la adult fiind considerat și factor de severitate crescută.** La copii însă manifestările cardiace sunt foarte rară întâlnite în tabloul clinic al infecției acute reprezentând însă un subiect extrem de important în analiza consecințelor la distanță și mai ales în evoluția PIMS-C/MIS-C [6,7]. În lotul de pacienți SARSCoV2 înrolați s-a constatat afectare cardiovasculară în grade variate la doar 1,5% dintre pacienți, în timp ce în lotul PIMS-C/MIS-C afectarea cardiovasculară a fost decelată la 14,8% dintre pacienți. Aceste rezultate se corelează cu datele din literatură și în special cu observațiile studiului efectuat de Valverde și colab. Ce menționează că afectarea cardiovasculară la copil este mai degrabă rezultatul furtunii de citokine (apărută în contextul PIMS-C/MIS-C) decât al acțiunii directe a virusului asupra miocardului în perioada infecției acute [7,8]. Rezultatele trebuie să fie interpretate sub rezerva faptului că una dintre principalele limitări ale studiului efectuat este aceea că în lotul SARS-CoV-2, în prima perioadă a Pandemiei, au fost înrolați pacienți ce ulterior au fost transferați în clinici de boli infecțioase neputând fi monitorizați în dinamică.

Evaluând tablourile clinice ale pacienților incluși în lotul de studiu PIMS-C/MIS –C, s-a constatat pentru 58 (96,6%) dintre aceștia posibilitatea încadrării într-unul dintre cele 3 fenotipuri principale ale afecțiunii (Kawasaki like, Șoc Like și Nespecifica); însă la 3 pacienți (3,34%) evaluată tabloul clinic nu a permis încadrarea în niciuna dintre cele 3 categorii fiind vorba de formă particulară caracterizată de asocierea febrei cu manifestări digestive, însă în absența altor date superpozabile celor 3 fenotipuri clasice.

Astfel grupul de studiu PIMS-C/MIS-C a fost împărțit în 2 subploturi ținând cont de prezența criteriilor de încadrare în formă Kawasaki like, 45.9% au prezentat forma Kawasaki like și 54.09% non Kawasaki like. S a decis această evaluare separată în subploturi ținând cont că încă de la început PIMS-C/MIS-C a fost considerat o afecțiune superpozabilă caracteristicilor bolii Kawasaki [9].



### 3.3. Caracteristici paraclinice ale pacienților incluși în studiu

Pentru **conturarea profilului hematologic și imunologic** al pacientului diagnosticat cu infecție acută SARS-CoV-2 dar și a celui cu PIMS-C/MIS-C, în actualul studiu am urmărit în plan investigațional secvențialitatea recomandată de Protocoalele internaționale dar și de Protocolul de diagnostic și tratament al Clinicii unde am desfășurat cercetarea. Astfel pe lângă evaluarea unor parametri paraclinici cunoscuți ca potențiali factori de predicție pentru formele severe am acordat o atenție crescută determinării de noi markeri hematologici ușor de obținut dar cu utilizare limitată până în prezent în patologia pediatrică.

Parametrii hematologici precum Raport Neutrofile Limfocite (NLR), respectiv Raport Trombocite Limfocite (PLR), ușor de obținut prin efectuarea hemoleucogramei sunt adesea utilizați în diagnosticul și ulterior evaluarea prognosticului afecțiunilor inflamatorii sau infecțioase [10,11].

În urma analizei loturilor incluse în studiu am observat că parametri biochimici menționați au fost semnificativ asociați cu forma severă de COVID-19 iar în lotul PIMS-C/MIS-C s au dovedit a fi corelați cu mai mulți factori de severitate.

Deoarece se constată în lotul PIMS/C/MIS-C o corelație semnificativă statistic între Valoarea CRP la internare și valoarea NLR se considera că acest marker hematologic ar putea fi utilizat pentru evaluarea inflamației. S a observat de asemenea o scădere semnificativă statistic a valorilor NLR, concodantă cu modificările celorlalți markeri inflamatori (NT-proBNP, IL-6), la pacienții din lotul PIMS-C/MIS-C pe parcursul internării ceea ce se poate interpreta ca factor util în monitorizarea evoluției favorabile.

În ceea ce privește rapoartele NLR, PLR, la pacienții evaluați în studiul actual s au observat valori mediane mai mari ale NLR dar mai mici ale PLR la pacienții din subplotul cu fenotip Kawasaki like comparativ cu cei cu alte forme de PIMS-C/MIS-C. S au constatat în subplotul cu fenotip Kawasaki like valori semnificativ statistic ( $p=.017$ ) mai mari ale NLR comparat cu alte fenotipuri ale bolii ceea ce contrazice rezultatele studiului Rekhtman et al. Ce menționează valori similare independent de prezența modificărilor cutaneo-mucoase [12].

Ținând cont că PIMS-C/MIS-C este prin definiție un status hiperinflamator, iar fiziopatologia atât a infecției acute cât mai ales a PIMS-C/MIS-C, este centrata asupra furtunii de citokine, răspunsului imun, am acordat atenție deosebită analizării markerilor biologici inflamatori la pacienți incluși în ambele loturi de studiu. Analizând valorile obținute la lotul

PIMS-C/MIS C pentru principalii marker inflamatori am observat că există o corelație bună între valorile CRP și cele ale IL-6, sugerând o relație de directă proporționalitate, cu toate acestea corelația nu s-a dovedit a fi semnificativă statistic. De asemenea, menționez și corelația semnificativă statistic între valorile CRP la internare și valorile NT-ProBNP și NLR (ambii fiind asociați semnificativ statistic pozitiv cu creșterea IL-6). S-a observat de asemenea o scădere semnificativă statistic a valorilor NLR, concordanță cu modificările celorlalți markeri inflamatori (NT-proBNP, IL-6), la pacienții din lotul PIMS-C/MIS-C pe parcursul internării ceea ce se poate interpreta ca factor util în monitorizarea evoluției favorabile.

Un număr tot mai mare de studii au raportat caracteristicile markerilor cardiaci la pacienții cu PIMS-C/MIS-C [8,13]. Unele investigații au sugerat că pacienții care dezvoltă forme severe de boala au încă de la momentul debutului valori ale NT-proBNP foarte mari. NT-proBNP este un biomarker promițător pentru detectarea disfuncției cardiace în condițiile în care insuficiența cardiacă și inflamația coexistă [8,14].

Deoarece valorile de referință pentru copii sunt marcate de dependența de vârstă, am calculat valorile Z-log-NT-proBNP ajustate pentru vârstă, conform recomandărilor lui Palm și colab, și am considerat  $Z\text{-log} > 1.96$  ca fiind niveluri crescute de NT-proBNP. Toți pacienții din lotul PIMS-C/MIS-C au avut  $Z\text{-log-NT-proBNP} > 1.96$ . Pentru analiza statistică, am definit NT-proBNP foarte ridicat ca fiind  $Z\text{-log-NT-proBNP} > 4$  (dublul valorilor medii pentru vârstă).

Pe baza observațiilor acestui studiu doctoral, NT-proBNP pare a fi un biomarker promițător pentru screeningul inițial și monitorizarea disfuncției miocardice în faza acută, unde  $Z\text{-log-NT-proBNP} > 4$  poate fi mai indicativ pentru constatări ecocardiografice îngrijorătoare asociate cu severitatea bolii.

Prin urmare, consider că utilizarea valorilor NT-proBNP ajustate în funcție de vârstă ar putea ajuta la identificarea copiilor cu risc de MIS-C sever și afectare cardiacă oferind totodată uniformitate studiilor de cercetare care utilizează NT-proBNP.

### **3.4. Abordarea terapeutică**

În ceea ce privește **abordarea terapeutică** a pacienților din loturile analizate menționez că această evaluare a vizat doar lotul PIMS-C/MIS-C. Fiind un studiu observațional am urmărit răspunsul la tratamentul instituit acordând atenție deosebită formelor ce au necesitat terapie imunomodulatoare. Corelând în dinamica evoluția parametrilor hematologici și imunologici pe parcursul internării am observat răspuns bun rapid în majoritatea cazurilor cu remiterea febrei și

a simptomatologiei la 24-48 ore de la inițierea terapiei cu IgIV. Am observat ca implicare miocardică pare să se recupereze rapid și cu aproape o normalizare completă a funcției cardiace la câteva zile după terapia imunomodulatoare și administrarea de suport cardiovascular ceea ce reprezintă un argument în plus pentru cele menționate anterior. Astfel că, identificarea timpurie a disfuncției cardiace este crucială pentru a începe prompt modalitățile de tratament și a preveni complicațiile cardiovasculare.

Menționez că în lotul PIMS-C/MIS-C din cei 61 pacienți incluși 5 au dezvoltat forme refractare la terapia imunomodulatoare, necesitând repetarea administrării de Imunoglobulina iv, iar unul dintre acești pacienți a dezvoltat anemie hemolitica cu aglutinine la rece la administrarea celei de a doua doze necesitând transfer într o clinică de Hematologie.

## 4. Concluzii

1. Modificarea pattern-ului de implicare a populației pediatrice poate fi considerat caracteristica principală a primilor 2 ani de Pandemie Covid 19. Astfel se observă o creștere semnificativă a cazurilor pediatrice în perioada de circulație a variantei Delta (oct 2020) cu creșterea de asemenea a incidenței PIMS-C/MIS-C ulterior apariției acestei variante.
2. S-a evidențiat o diferență legată de vârsta pacienților raportată la clusterul temporal. (pagina din lucrare unde este asta) Astfel că după primele luni de Pandemie se observă o creștere a numărului de cazuri de infecție acută SARSCoV2 la copii cu vârsta mai mare de 13 luni și mai ales o creștere semnificativă a incidenței la grupa de școlari și adolescenți.
3. Repartiție pe sexe a pacienților evidențiază predominantă sexului masculin în ambele loturi analizate (57,6 % în lotul SARS-COV- 2, respectiv 60,7% în lotul PIMS-C/MIS-C), subliniind în lotul SARS-CoV-2 diferență semnificativă statistic între sexul biologic și vârsta pacienților ( $p=.045$ ).
4. Sexul masculin s-a dovedit a fi mai susceptibil la infecția acută mai ales la vârste mai mici, însă în ceea ce privește apariția PIMS-C/MIS-C vârstă mai mare este factor de risc crescut la sexul masculin. În lotul PIMS-C/MIS-C, s-a obținut diferență semnificativă statistic ( $p=.017$ ) între sexul biologic al pacienților și vârsta acestora observându-se o creștere a gradului de afectare în relație cu vârsta mai mare la sexul masculin comparativ cu sexul feminin.
5. Se remarcă că în lotul de pacienți PIMS-C/MIS-C vârsta medie este de 63,69 luni cu o mediană de 45 luni; raportând această informație la gradul de severitate a formelor decelate la pacienții incluși în studiu se poate concluziona că vârstă mai mică ar putea reprezenta un factor de prognostic favorabil pentru pacienții cu PIMS-C/MIS-C (asocierea semnificativă  $p<.001$  între vârsta pacienților incluși și gradul de afectare multiorganică: cu cât vârstă este mai mică, cu atât este mai puțin probabilă afectarea multiorganică, la vârste mici fiind mai degrabă diagnosticate forme incomplete de PIMS-C/MIS-C).
6. O particularitate a evoluției clinice a cazurilor de infecție cu SARS CoV-2 la copil este reprezentată de prezența manifestărilor digestive (dureri abdominale, vărsături, scaune diareice).
7. Pacienții cu COVID-19 sever sunt mai susceptibili de a prezenta afectări neurologice comparativ cu cei cu forme mai ușoare. Cu toate acestea, forța acestei asocieri este slabă ( $\Phi = 0.179$ ), indicând că, deși există o legătură, aceasta nu este foarte puternică.

8. La copii manifestările cardiace sunt foarte rar întâlnite în tabloul clinic al infecției acute.
9. Datele obținute în lotul SARSCov 2 indică faptul că NLR, PLR, CRP, D-dimeri, Feritina au fost semnificativ asociați cu forma severă de COVID-19.
10. Prezența Limfopeniei la pacienții cu Covid s a dovedit de asemenea a fi doar patognomonică și un potențial factor de risc pentru forme severe de boală.
11. Există o corelație bună între valorile CRP și cele ale IL-6, sugerând o relație de directă proporționalitate ceea ce poate implica utilizarea CRP ca marker inflamator substituit pentru IL-6 când această determinare nu este posibilă.
12. Scăderea semnificativă statistic a valorilor NLR, concordantă cu modificările celorlalți markeri inflamatori (NT proBNP, IL-6), la pacienții din lotul PIMS-C/MIS-C pe parcursul internării se poate interpreta ca factor util în monitorizarea evoluției favorabile.
13. PCT nu certifică originea bacteriană a sindromului inflamator ci mai degrabă oferă un instrument util în aprecierea gradului de severitate a sindromului inflamator sistemic. Astfel rezultatele obținute evidențiază corelație semnificativă statistic între valorile CRP și PCT la internare, în absența existenței de argumente pentru sepsis bacterian.
14. Lipsa trombocitozei reactive la un număr semnificativ de pacienți din lotul PIMS-C/MIS-C poate fi considerată un factor util în realizarea diagnosticului diferențial cu Boala Kawasaki, inclusiv la sublotul de pacienți cu fenotip Kawasaki like.
15. S-au constatat în sublotul cu fenotip Kawasaki like valori semnificativ statistic ( $p=.017$ ) mai mari ale NLR comparat cu alte fenotipuri ale bolii ceea ce duce la concluzia că prezența manifestărilor cutaneomucoase poate fi considerat factor de risc pentru forme severe.
16. Pe baza observațiilor, NT-proBNP pare a fi un biomarker promițător pentru screeningul inițial și monitorizarea disfuncției miocardice în faza acută, unde  $Z\text{-log-NT-proBNP} > 4$  poate fi mai indicativ pentru constatări ecocardiografice îngrijorătoare asociate cu severitatea bolii. (să zic unde în teza sunt rezultatele astea) Prin urmare, consider că utilizarea valorilor NT-proBNP ajustate în funcție de vârstă ar putea ajuta la identificarea copiilor cu risc de MIS-C sever și afectare cardiacă.
17. La pacienții înrolați în lotul SARSCov 2 constatările frecvente pe radiografiile toracice la copii cu pneumonie COVID-19 includ opacități de tip "geam mat" și consolidări distribuite bilateral, periferic și subpleural. Modificările CT toracice la copii cu COVID-19 sunt similare cu cele observate la adulți. Imagini de condensare cu halou au fost observate la pacienții cu

forme severe de boală. Revărsatul pleural a fost decelat într un număr nesemnificativ de cazuri în lotul SARS-CoV-2.

18. Constatările acestei cercetări doctorale indică faptul că deși copiii au rămas constant mai puțin afectați comparativ cu adulții, s-au decelat noi fațete ale infecției în rândul populației pediatrice. Sunt necesare studii longitudinale de înaltă calitate, cu rezultate de sănătate definite și grupuri de control valide, pentru a înțelege și cuantifica impactul direct și indirect al pandemiei de COVID-19 asupra copiilor și adolescenților și pentru a oferi servicii de îngrijire și consiliere medicală adecvate.

### **Contribuții personale**

Prin derularea acestei cercetări, am abordat într-o manieră multidisciplinară impactul pe care infecția cu SARS-CoV-2 l-a avut asupra pacientului pediatric urmărind identificarea de noi parametri de evaluare paraclinică a evoluției și corelarea acestora cu gradul de afectare multiorganică.

În lumina rezultatelor obținute, se poate concluziona că modificarea pattern-ului de implicare a populației pediatrice poate fi considerat caracteristica principală a primilor 2 ani de Pandemie Covid 19.

Elementul de originalitate adus de actualul studiu este atenția acordată identificării de noi parametri hematologici, ușor de obținut, ce ar putea fi utilizați ca factori de risc pentru evoluții severe, atât în infecția acută cât și în evoluția PIMS-C/MIS-C. Astfel parametri precum raport Neutrofile Limfocite (NLR), respectiv raport Trombocite Limfocite (PLR), pot fi utilizați pentru evaluarea prognosticului afecțiunilor inflamatorii sau la copil inclusiv infecția cu virus SARS-CoV-2 sau PIMS-C/MIS-C.

Totodată un element de noutate este utilizarea valorilor NT-proBNP ajustate în funcție de vârstă (Z-log-NT-proBNP) ca parametru de identificare a copiilor cu risc de MIS-C sever și afectare cardiacă. NT-proBNP pare a fi un biomarker promițător pentru screeningul inițial și monitorizarea disfuncției miocardice în faza acută, iar valoarea Z-log-NT-proBNP > 4 poate fi mai specifică pentru constatări ecocardiografice îngrijorătoare asociate cu severitatea bolii.

### **Limitele studiului**

Studiul actual a fost supus la o serie de limitări, iar rezultatele obținute trebuie interpretate cu prudență, având în vedere că nu reflectă populația generală, ci doar pacienți care au fost internați în Spitalul Clinic Dr. "Victor Gomoiu". De asemenea, trebuie menționat că cercetarea s-

a desfășurat în perioada de "descoperire" atât a bolii acute, cât mai ales a PIMS-C/MIS-C ceea ce a însemnat date insuficiente, abordarea cazurilor variabilă în funcție de schimbările periodice oferite de ghiduri. Astfel că există o discrepanță în interiorul lotului SARS-CoV-2 în ceea ce privește uniformitatea abordării cazurilor în prima perioadă a Pandemiei comparativ cu anul 2021.

În ceea ce privește stabilirea profilului hematologic și imunologic al pacienților analizați un impediment important a fost de utilizarea limitată în practică pediatrică uzuala a anumitor markeri ce s-au dovedit esențiali în monitorizarea pacienților din lotul PIMS-C/MIS-C. Astfel că modificările unor parametrii precum IL-6, NT proBNP, Troponina, D Dimeri, ce nu sunt utilizați pe scară largă în patologia pediatrică, s-au dovedit a fi dificil de interpretat neexistând date concludente despre variațiile lor în alte afecțiuni pediatrice și nici în populația generală.

## Bibliografie

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Published May 14, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Centers for Disease Control and Prevention.
2. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, Prezzato E, Balachandran N, Openshaw JJ, Rosen HE, Kim M, Richardson G, Hand J, Tobin-D'Angelo M, Wilson S, Hartley A, Jones C, Kolsin J, Mohamed H, Colles Z, Hammett T, Patel P, Stierman B, Campbell AP, Godfred-Cato S. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):837-845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630. PMID: 33821923; PMCID: PMC8025123.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386565; PMCID: PMC7204765.
4. Corso CM, Marchisio P, Agostoni C, et al. Frequency of SARS-CoV-2 Positivity Among Children Presenting With Gastroenteritis in Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 38/63 2023; 42:e38.
5. Assa A, Benninga MA, Borrelli O, et al. Gastrointestinal Perspective of Coronavirus Disease 2019 in Children-An Updated Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73:299.
6. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1079-1087. doi: 10.1007/s00431-020-03699-0. Epub 2020 May 30. PMID: 32474800; PMCID: PMC7261213.
7. Liu et al, The Science Underlying COVID-19 Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020. 142: 68-78
8. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A. Age-adjusted NT-proBNP could help in the early identification and follow-up of children at risk for severe multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). *World J Clin Cases*. 2022 Oct 16;10(29):10435-10450.



9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. Published online May 13, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
10. **Goicea (Spatariu) L**, Buzoianu E, Davitoiu AM, Chindris S, Zamfirescu A, Iancu M, Ghiorghiu I, Tincu I, Draganescu A, Dorobantu A, Vlad G, Bordei L, Plesca V, Plesca DA. Multisystemic inflammatory syndrome in children post-COVID-19: clinical-biological characteristics of patients in the first year of the pandemic. *J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]*. 2023Sep.712(2):e120210.
11. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, Kucińska B, Mannarino S, Tamariz-Martel A, Gutierrez-Larraya F, Soda G, Vandekerckhove K, Gonzalez-Barlatay F, McMahon CJ, Marcora S, Napoleone CP, Duong P, Tuo G, Deri A, Nepali G, Ilina M, Ciliberti P, Miller O; AEPC COVID-19 Rapid Response Team\*. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21-32.
12. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jan 1;41(1):e6-e9.
13. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:1947.
14. Alsaied et al, Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*, 2021, 143:78-88

## Lista cu lucrările științifice publicate

- **Spatariu L**, Buzoianu E, Chindriș S, Pleșca D. A clinical and epidemiological characteristic in children confirmed with SARS Cov-2 infection in a non-covid-19 Pediatric clinical hospital from romania in the first 6 months of the pandemy. Lo Zibaldone del terzo Millenn Graf Nappa. 2020:235-245. (capitol de carte, fara link)
- **Spatariu Luminita** & Davitoiu Ana & Chindris Sorina & Zamfirescu Andrei & Iancu Mirela & Ghiorghiu Ioana & Tincu Iulia & Dorobantu A. & Plesca Vlad & Plesca Doina Anca. (2021). VARIATION OF CLINICAL PATTERNS OF COVID-19 DISEASE IN CHILDREN IN THE FIRST YEAR OF PANDEMIC. Romanian Journal of Pediatrics. 70.114-121. 10.37897/RJP.2021.2.5. [https://rjp.com.ro/articles/2021.2/RJP\\_2021\\_2\\_Art-05.pdf](https://rjp.com.ro/articles/2021.2/RJP_2021_2_Art-05.pdf)
- Davitoiu Ana & Chindris Sorina & Iancu Mirela & Tincu Iulia & **Spatariu Luminita**. (2020). Paraclinical management of SARS-CoV-2 infection in paediatric patient. RomanianJournalofPediatrics.69.209-214.10.37897/RJP.2020.3.1. [https://rjp.com.ro/articles/2020.3/RJP\\_2020\\_3\\_RO\\_Art-02.pdf](https://rjp.com.ro/articles/2020.3/RJP_2020_3_RO_Art-02.pdf)
- **Goicea (Spatariu) L**, Buzoianu E, Davitoiu AM, Chindris S, Zamfirescu A, Iancu M, Ghiorghiu I, Tincu I, Draganescu A, Dorobantu A, Vlad G, Bordei L, Plesca V, Plesca DA. Multisystemic inflammatory syndrome in children post-COVID-19: clinical-biological characteristics of patients in the first year of the pandemic. J Pediatr Neonat IndividualMed[Internet].2023Sep.712(2):e120210. <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e120210>